

Lichaam en geest:

één complex dynamisch systeem

INAUGURELE REDE DOOR DR. P. MOLEMAN

LICHAAM EN GEEST: ÉÉN COMPLEX DYNAMISCH SYSTEEM

Lichaam en geest: één complex dynamisch systeem

3

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar 'Biologische aspecten van de psychopathologie' vanwege de Stichting Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek aan de Faculteit der Sociale Wetenschappen van de Radboud Universiteit Nijmegen, op donderdag 11 november 2004

door dr. P. Moleman

*Mijnheer de rector magnificus,
geachte toehoorders,*

Van huis uit ben ik farmacoloog. Mijn kennis van de werking van de hersenen begint bij de psychofarmaca. De laatste tien jaar is het tamelijk gemakkelijk uit te leggen wat een psychofarmacoloog is. Hebt u wel eens van Prozac® of Seroxat® gehoord? Hoe dergelijke middelen werken daar heb ik verstand van.

Maar psychofarmacoloog is eigenlijk geen juiste benaming meer. Om te weten hoe psychofarmaca werken, moet je ook enig verstand hebben van hersenfysiologie, hersenanatomie, psychiatrie, psychologie. Eigenlijk tracht ik erachter te komen hoe psychiatrische of psychologische verschijnselen samenhangen met de farmacologische effecten die middelen als Prozac® of Seroxat® in de hersenen teweegbrengen. Die vraag is uit de praktijk ontstaan. Cipramil®, Fevarin®, Prozac®, Seroxat® en Zoloft® behoren tot een groep antidepressiva die SSRI's worden genoemd. Die zijn vanaf midden jaren tachtig van de vorige eeuw beschikbaar gekomen. In eerste instantie leken de SSRI's vooral een vooruitgang ten opzichte van de klassieke antidepressiva, omdat ze door patiënten¹ met een depressie beter verdragen werden. Nederlandse onderzoekers stelden echter vast dat met SSRI's niet alleen depressies, maar ook angststoornissen behandeld kunnen worden. Voor mij was dat een omwenteling. Het maakte namelijk duidelijk dat we niet moeten zoeken naar de manier waarop een SSRI antidepressief werkt om te begrijpen wat de basis van het therapeutisch effect van deze middelen is. Er moet een werkingsmechanisme op een ander niveau zijn dat uiteindelijk een antidepressief effect tot resultaat heeft of een effect bij een angststoornis.

ANGSTSTOORNISSEN

Om het daar verder over te hebben moeten we eerst naar angststoornissen kijken. Volgens de DSM, het diagnostisch handboek van de Amerikaanse psychiaters dat ook in Nederland de standaard is, bestaat er een heel aantal angststoornissen.

Paniekstoornis, meestal met agorafobie. Een karakteristiek voorbeeld is een huisvrouw die secuur voor haar kinderen zorgt, erg bang is dat er iets fout gaat en in paniek raakt als er iets fout lijkt te gaan. Ze komt niet veel het huis uit om aan het sociale leven deel te nemen en durft op den duur niet eens meer de straat op om naar de supermarkt te gaan.

Sociale angststoornis. Sommige mensen voelen zich bijna nooit op hun gemak in gezelschap, omdat ze bang zijn dat er iets gebeurt of dat ze iets doen waardoor ze voor schut staan: bij een diner met de soep knoeien bijvoorbeeld. Soms is niet zo duidelijk waar iemand bang voor is, maar durft zo iemand niet goed een gesprek te beginnen, naar feestjes te gaan, in kleine groepen aan het onderwijs deel te nemen.

Obsessieve-compulsieve stoornis. Iemand met deze stoornis heeft angsten die continu aanwezig zijn of terugkeren, bijvoorbeeld door een handdruk besmet te raken of de angst je kind iets aan te doen. Die mensen weten dat het irreal is, maar raken de angst toch niet kwijt, ook niet als ze bijvoorbeeld na elke handdruk hun handen een half uur lang boenen met allerlei schoonmaakmiddelen.

Gegeneraliseerde angststoornis. Sommige mensen zien altijd beren op de weg en verwachten continu dat er binnenkort een ramp plaatsvindt.

Posttraumatische stressstoornis. Traumatische ervaringen als verkrachting, oorlogsgeweld, gijzeling kunnen ertoe leiden dat men continu overal alert is, de traumatische gebeurtenis(sen) herbeleefd en situaties die in verband worden gebracht (eventueel onbewust of ook onterecht) met de traumatische gebeurtenis(sen), vermijdt.

Deze beschrijvingen geven niets anders dan een indruk waar het over gaat bij deze angststoornissen. Ze doen geen recht aan de veel nauwkeuriger en uitgebreider criteria volgens de DSM. En ze doen al helemaal geen recht aan wat iemand met zo een stoornis doormaakt. Dus als u op basis van deze beschrijvingen denkt: dat heb ik ook, dan is er nog niets aan de hand. Hoewel, tien tot twintig procent van de bevolking heeft een of andere angststoornis.

WERKING VAN SSRI'S

Al deze angststoornissen en depressies zijn te behandelen met SSRI's. Wat doen die middelen dan in de hersenen? Eerst was de gedachte dat er bij angststoornissen zoveel depressieve symptomen voorkomen, dat SSRI's helpen bij angststoornissen doordat ze de depressieve symptomen wegnemen. Dat blijkt niet juist. Ze werken ook bij patiënten met een angststoornis zonder enig depressief symptoom. Dat betekent dat het helemaal geen antidepressiva in de ware zin des woords zijn.

Laten we eerst kijken naar het moleculair werkingsmechanisme. Geneesmiddelen zijn tenslotte moleculen, dus wat ze doen moet op moleculair niveau beginnen. De term 'SSRI' betekent 'Selective Serotonin Reuptake Inhibitor', of 'Selectieve Serotonine Heropname Remmer'². Dat betekent dat ze de heropname van serotonine remmen. Serotonine is een neurotransmitter in de hersenen. De hersenen zijn een bijzonder orgaan. Ze besturen (van) alles in ons lichaam, van spieren tot bloeddruk, van productie van insuline tot maagzuur, van wetenschappelijke gedachten tot angsten, om maar een paar voorbeelden te noemen. Voor dat besturen is vooral veel onderlinge communicatie tussen de cellen nodig. De belangrijkste cellen daarvoor zijn de neuronen, die met elkaar communiceren door middel van neurotransmitters. De ene cel stort een neurotransmitter uit en de andere cel vangt hem op. Serotonine is zo een neurotransmitter en de cellen die serotonine uitstorten, zijn daarnaar genoemd: serotonerge neuronen. SSRI's veranderen de werking van die serotonerge neuronen door de heropname van serotonine te remmen. Wat dat is – remmen van de heropname – en wat dat verandert aan

die serotonerge neuronen laten we maar even voor wat het is: de werking van serotonerge neuronen verandert onder invloed van SSRI's.

DE CORTEX

De volgende vraag is natuurlijk: wat doen die serotonerge neuronen dan? Om daar iets over te kunnen zeggen moeten we eerst naar de bouw van de hersenen kijken. We gaan nu naar een hoger niveau: van het moleculaire niveau naar het niveau van cellen en neuronale netwerken. Wat de mens het duidelijkst onderscheidt van andere dieren is de uitgebreidheid van de cortex van zijn hersenen. Die cortex vormt de buitenkant van onze hersenen. De cortex is opgebouwd uit allemaal kolommen die steeds dezelfde soort neuronen bevatten in dezelfde rangschikking. De herhaling lijkt bijna eindeloos: vele miljoenen kolommen naast elkaar. Op moleculair en cellulair niveau gebeurt in die kolommen steeds hetzelfde: signaal van neuron A naar neuron B etc. Waarom hebben we dan miljoenen van die kolommen? Omdat HOE de informatie verwerkt wordt steeds hetzelfde is, maar WAT er verwerkt wordt steeds verschilt. In één deel van de cortex worden de signalen uit het oog verwerkt, in een ander deel de signalen van het oor en weer in andere delen andere gewaarwordingen. Dat zijn primaire corticale gebieden. Dat soort signalen wordt weer doorgegeven aan secundaire corticale gebieden waar bijvoorbeeld de signalen van oog en oor worden samengevoegd. Zo wordt er in steeds andere corticale gebieden steeds meer en ingewikkelder informatie geïntegreerd. Eén van de meest geavanceerde gedeelten wat dat betreft is de frontale cortex. Vooral dat deel is bij de mens veel uitgebreider dan bij andere dieren. Daar zit bijvoorbeeld het werkgeheugen waarin kennis, gegevens tijdelijk worden geactiveerd om onmiddellijk gebruikt te kunnen worden. Een mens kan bijvoorbeeld terugkomen op iets wat net gezegd is. Ik heb geleerd dat ik mijn hond binnen twee seconden moet belonen, omdat hij anders niet meer weet waar de beloning op slaat. Mijn hond heeft een zeer beperkt werkgeheugen. Door een groot werkgeheugen en door de uitgebreidheid van andere corticale gebieden is de mens in staat tot redeneren, zaken bewust in verband te brengen met vroegere gebeurtenissen, en uiteindelijk tot het bewustzijn van zichzelf.

De cortex is een parallel systeem: allemaal dezelfde kolommen waarin signalen binnenkomen, aan de volgende kolom worden doorgegeven, worden samengevoegd met signalen uit andere corticale gebieden, terug worden gezonden, rondzingen.

INTERMEZZO

Stel u voor hoe u nu in uw stoel zit. U bent bezig dit betoog te volgen, dus uw cortex maakt overuren, of preciezer: bepaalde delen van uw cortex maken overuren, waaronder de frontale cortex³, maar andere delen zijn rustig, zoals uw motore cortex. Ineens dringt de gedachte zich aan u op dat u vergeten bent uw auto af te sluiten en dat uw dure laptop op de voorbank ligt. U wordt ongerust en een beetje onrustig. Daar moet

actie op ondernomen worden. Dat betekent dat uw aandacht van mijn betoog moet worden afgeleid en dat u moet opstaan en bedenken waar u heen moet lopen. U doet dat en uw onrust en ongerustheid zakt.

SUBCORTICALE GEBIEDEN EN DE FUNCTIE VAN SEROTONERGE NEURONEN

Het voorgaande is een beschrijving op gedragsniveau. Ik kan dezelfde gebeurtenissen ook op hersenniveau beschrijven. Frontale delen van uw cortex moet het zwijgen worden opgelegd, en andere delen van uw cortex moeten geactiveerd worden, bijvoorbeeld de motore cortex, maar tegelijkertijd moet ook wat veranderen in de bloedtoevoer naar uw spieren en nog veel meer. De serotonerge neuronen spelen daarbij, samen met andere monoaminerge neuronen, een belangrijke rol. Die zijn namelijk in staat een scala aan functies in de hersenen aan te passen (moduleren). Ze zijn daarvoor ook goed gepositioneerd. De cellichamen, de plek waar de serotonerge neuronen signalen ontvangen, liggen in een paar kleine hersenkernen tamelijk dicht bij elkaar in de hersenstam. Dat zijn een soort zenuwcentra voor ingrijpende gedragsaanpassingen. Zolang er geen ingrijpende gedragsveranderingen nodig zijn, verandert er weinig in de activiteit van de serotonerge neuronen. Maar nu moet er actie ondernomen worden. De serotonerge neuronen gaan allerlei hersengebieden afdempen of activeren. De cellichamen van de serotonerge neuronen hebben uitlopers naar de meeste delen van de hersenen en kunnen daarmee heel goed gecoördineerd die actie 'leiden'. De frontale delen van uw cortex, die daarvoor actief waren, zijn intussen het zwijgen opgelegd en motore cortexgebieden en kernen die de bloedtoevoer naar de spieren regelen, worden geactiveerd. U springt op en gaat kijken of uw auto inderdaad niet is afgesloten. Uw serotonerge neuronen komen weer tot rust.

De serotonerge neuronen bevinden zich dus niet in de cortex, maar in hersenkernen (ver) onder de cortex in de hersenstam. De serotonerge neuronen maken deel uit van een meer serieel systeem, in tegenstelling tot de cortex die een meer parallel systeem vormt. Die lagere hersendelen besturen primitiever gedrag, zoals bijvoorbeeld het regelen van de bloeddruk, afscheiding van sekshormonen, signaleren van voedseltekort. Dat gebeurt automatisch en meestal onbewust. Het gebeurt automatisch, dus zonder dat u het hoeft te bedenken en onbewust, dus zonder dat u het merkt. We merken meestal wel de gevolgen ervan: enerzijds gedrag als seks, eten en anderzijds emoties, gevoelens zoals honger. Je zou kunnen zeggen dat de gevolgen van activiteit in de cortex (bewuste) redeneringen en gedachten zijn, terwijl de gevolgen van activiteit in de lagere hersendelen emoties en stemmingen zijn.

ANGST

Laat ik samenvatten wat we tot nu toe weten. SSRI's zijn niet alleen werkzaam bij depressies, maar ook bij allerlei angststoornissen. Ze veranderen de werking van sero-

tonerge neuronen, die een belangrijke rol spelen bij het sturen van belangrijke of ingrijpende gedragsveranderingen. Dat sturen gebeurt door activiteit in allerlei hersengebieden te dempen of te activeren. Hoe hangt echter die verandering in werking van serotonerge neuronen samen met het effect bij depressies en angststoornissen? Om daar meer van te begrijpen moeten we het hebben over wat angst is.

In het voorgaande hebben we ons op het biologisch niveau bewogen: moleculen, cellen, neuronale netwerken, neuronale systemen. Angst is echter een begrip uit een ander referentiekader. Angst is een subjectieve gewaarwording. Het is onzin om te trachten een subjectieve gewaarwording als angst in biologische termen te beschrijven. Wat wel kan is onderzoeken welke biologische processen met angst samenhangen.

TWEEDE INTERMEZZO

Daarnet bent u niet opgesprongen, want u bent netjes opgevoed. U dacht 'ik blijf wel zitten en ga straks naar mijn auto'. Dus er zijn nog andere signalen bij die serotonerge neuronen terecht gekomen die ervoor zorgden dat de motore cortex en kernen die de bloedtoevoer naar uw spieren regelen, toch niet werden geactiveerd. Als het goed is, wordt uw frontale cortex weer geactiveerd en volgt u mijn betoog weer. De rust in het zenuwcentrum is echter niet weergekeerd, want er komen steeds signalen binnen die tot opspringen nopen. Als dat zo doorgaat wordt u op den duur angstig. Naar mijn mening is angst het gevoel dat hoort bij dit soort activiteit van onder andere de serotonerge neuronen. Je zou kunnen zeggen dat angst het gevoel is (bewust) dat weerspiegelt dat het zenuwcentrum is veranderd in een crisiscentrum (onbewust). Angst is in dit geval een normaal gevoel, tenminste als er inderdaad gevaar dreigt⁴.

Stelt u zich echter voor dat u vaak denkt dat u uw auto niet hebt afgesloten, hoewel u altijd zes keer controleert of hij dicht is en dan nog een keer terug loopt. Dan functioneert uw zenuwcentrum altijd als crisiscentrum, ook als er objectief gezien geen gevaar dreigt. De kans is groot dat u een angststoornis hebt, in dit geval een obsessieve-compulsieve stoornis, zou ik zeggen. Aan dat soort angst is niets persoonlijks of individueels. Mensen met een obsessieve-compulsieve stoornis ervaren die angst vaak als niet bij zichzelf horend.

Toch ervaart ieder mens met een obsessieve-compulsieve stoornis deze anders en persoonlijk. Dat persoonlijke en unieke zit hem niet in de hersenstam of in de serotonerge neuronen. Dat zit hem vooral in de cortex, waar onder andere persoonlijke gebeurtenissen in het geheugen zijn opgeslagen, die de basis vormen voor de persoonlijke beleving.

Dit is een beschrijving op hersenniveau, maar ik kan het ook op psychologisch niveau beschrijven. Angst ontstaat als een bedreiging wordt waargenomen (bewust of onbewust) en men tot de conclusie komt (bewust of onbewust) dat er (voorlopig) niets aan de bedreiging te doen valt. Zodra de bedreiging is opgeheven, vaak zelfs al als u tot

actie overgaat om hem op te heffen, is de angst over. Een angststoornis wordt het als de conclusie (bewust of onbewust) dat er niets aan de bedreiging te doen valt, irreeël of overdreven is, of als adequate actie paradoxaal genoeg niet tot vermindering van de angst leidt.

SSRI'S, ANGSTSTOORNISSEN EN DEPRESSIES

Met een SSRI wordt de werking van de serotonerge neuronen zodanig veranderd dat niet elk gering signaal leidt tot crisissituaties. Dat is de reden waarom SSRI's werken bij allerlei angststoornissen. Ze veranderen iets in een mechanisme dat ten grondslag ligt aan het ontstaan van angst.

Intussen zijn de depressies uit beeld geraakt. SSRI's waren toch in eerste instantie antidepressiva? Ik denk het eigenlijk niet. Vaak is een depressie een uitputtingsfenomeen ten gevolge van (langdurige) overbelasting. Dus iemand met een jarenlange angststoornis kan een depressie ontwikkelen doordat zijn hersenen, waaronder de serotonerge neuronen, continu werken als in een crisissituatie. Een duidelijke aanwijzing hiervoor is het feit dat patiënten die met een depressie bij een behandelaar komen, vaak vroeger een angststoornis hadden, terwijl het omgekeerde eigenlijk niet voorkomt. Dat suggereert dat een depressie vaak het gevolg is van een angststoornis, maar niet een angststoornis het gevolg van een depressie. Deze samenhang is nog niet lang duidelijk. Dat komt doordat bij depressies bijna altijd, of ze nou wel of niet het gevolg zijn van een angststoornis, symptomen van angst aanwezig zijn. Die angst is echter normaal te noemen, omdat men door de depressie niet in staat is adequaat te handelen en een bedreiging op te heffen. Dat is net zo normaal als de angst bij de gedachte de auto niet te hebben afgesloten.

Wij zijn nog een stap verder gegaan in deze gedachtegang. Ik denk dat een SSRI alleen werkt bij een depressie als die uit een angststoornis is voortgekomen. Om deze hypothese te toetsen hebben we mensen met allerlei angststoornissen en depressies onderzocht en behandeld met een SSRI of met een klassiek antidepressivum. De voorspelling was dat de mensen bij wie de problemen vroeger begonnen als angststoornis beter zouden reageren op de SSRI en mensen bij wie dat niet zo was beter op het klassieke antidepressivum. Het onderzoek was een eerste poging met een aantal onmiskenbare zwaktes. Zulke zwaktes leiden er vaak toe dat de voorspellingen niet uitkomen, maar dat alleen duidelijker wordt hoe de hypothese beter kan worden getoetst. Tot mijn verbazing bleken er echter significante verschillen in de voorspelde richting. Dit is een aanwijzing dat de gedachte juist is dat SSRI's werken bij angststoornissen en depressies die daaruit voortkomen. Dr. de Kemp is op dit onderzoek een aantal jaren geleden gepromoveerd bij collega Hoogduin aan deze universiteit.

Overigens toont dit onderzoek ook aan dat er andere depressies zijn die beter op andere antidepressiva reageren. Bij dit soort depressies lijkt geen angststoornis aan de basis te liggen, maar is de stemming directer verstoord. Waarschijnlijk spelen nora-

adrenerge neuronen hierbij een belangrijke rol. Om deze hypothese te toetsen is echter onderzoek met selectieve noradrenerge antidepressiva nodig.

PSYCHOLOGISCHE BEHANDELING VAN ANGSTSTOORNISSEN

Angststoornissen en depressies zijn goed te behandelen met antidepressiva. Maar er zijn natuurlijk ook psychologische behandelingen. Cognitieve gedragstherapie bijvoorbeeld is effectief bij depressies en verschillende vormen van angststoornissen. Bij mensen met een obsessieve-compulsieve stoornis is blootstellen aan situaties die compulsief gedrag tot gevolg hebben en vervolgens dit gedrag remmen (exposure en respons preventie), effectief. Continu controleren of de auto wel op slot zit, is compulsief gedrag en hangt waarschijnlijk samen met angst. Het gedrag is echter inadequaat: het heft de angst niet op en het wordt steeds herhaald. Iemand met deze obsessieve-compulsieve stoornis de auto laten afsluiten, maar zorgen dat hij niet steeds – eigenlijk steeds minder – controleert, leidt langzamerhand tot uitdoven van het gedrag.

Dus behandeling kan ook zonder een SSRI en zonder de hersenen te veranderen? Het antwoord is: ja, het kan ook zonder een SSRI en nee, het kan niet zonder de hersenen te veranderen. Men kan tegenwoordig bekijken wat er in de hersenen van een mens gebeurt. Dat doet men met behulp van scanners, zoals een MRI of een PET scan bijvoorbeeld. Dan is te zien welke hersendelen actief zijn bij bepaald gedrag, zoals kijken, rekenen. U begrijpt dat bij kijken in ieder geval de primaire cortex die de signalen uit het oog verwerkt, actief is; en dat de frontale cortex actief is als u rekent. Zo zijn er ook scans gemaakt bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis voor en na behandeling. Dan blijkt dat de activiteit in bepaalde hersenkernen is veranderd. Die veranderingen zijn na behandeling met gedragstherapie bijna hetzelfde als na behandeling met een SSRI. Verder zijn de veranderingen alleen te zien als de behandeling inderdaad werkte.

De veranderingen in de hersenen hangen dus niet samen met specifieke therapievormen, maar met de verbetering, onafhankelijk van de therapeutische ingreep.

RELATIE TUSSEN GEDRAGSTHERAPIE EN FARMACOTHERAPIE

Psychische stoornissen zijn dus te behandelen met psychofarmaca of psychotherapie⁵. Het voorgaande is een voorbeeld daarvan. Die behandelingen zijn echter niet inwisselbaar. Soms werkt alleen een psychofarmakon, soms alleen psychotherapie en meestal werkt de combinatie het beste. Het lijkt erop dat psychofarmaca sneller en betrouwbaarder werken, vooral tegen acute symptomen, maar dat het effect minder beklijft, terwijl psychotherapie breder werkt en het effect beter beklijft. Dat leidt soms tot de uitspraak dat psychofarmaca alleen symptomen onderdrukken en psychotherapie meer de oorzaak aanpakt. Ik denk dat dat een te eenvoudige voorstelling van zaken is. Er is een productiever manier om naar de specifieke eigenschappen van beide soorten therapie te kijken.

Het aangrijpingspunt van psychofarmaca ligt op subcorticaal niveau. Primitiever gedrag wordt er direct door beïnvloed. Dat gedrag heeft te maken met overleven. Als serotonerge neuronen niet goed functioneren, is het organisme niet in staat dit gedrag adequaat uit te voeren. Een SSRI kan dit corrigeren. Als dat goed gaat verbetert eerst automatisch, meestal onbewust gedrag dat met overleven te maken heeft, vervolgens de reflecties daarvan in het bewustzijn, zoals angst, en als het meezit ook het bewust gestuurde (niet automatische) gedrag. Dus als het meezit veranderen ook de corticale mechanismen.

Het aangrijpingspunt van bijvoorbeeld cognitieve therapie ligt op corticaal niveau. Dat wil zeggen dat het denken over situaties wordt veranderd. Als men denkt dat wát men ook doet, toch altijd alles mis gaat, dan leidt dat gemakkelijk tot doemdenken, passiviteit, het niet meer zien zitten en depressie. Dat valt te corrigeren met cognitieve therapie. Als dat goed gaat verbeteren eerst de bewuste cognities, vervolgens bewust gedrag dat mede de depressie of angst veroorzaakt, en als het meezit ook automatisch, niet bewust gedrag dat met overleven te maken heeft, en daarmee ook de functie van serotonerge neuronen die daarbij betrokken zijn.

Het is dus niet juist om farmacotherapie meer als symptoombehandeling te zien. Farmacotherapie grijpt aan op automatisch, meestal niet bewust gedrag en dat wordt alleen als vermindering van de klacht, het symptoom ervaren. Psychotherapie grijpt meestal aan op niet automatisch, bewust gedrag en dat wordt als meer oorzakelijk ervaren. Het verschil tussen beide is echter alleen het niveau van aangrijpen. Het niveau van aangrijpen van psychofarmaca ligt buiten het bewustzijn van de patiënt en is niet toegankelijk voor beïnvloeding door de wil. Overigens gebruik ik hier het voorbeeld van cognitieve therapie, omdat ik denk dat gedragstherapie ook op dat automatische, niet bewuste niveau aangrijpt.

RELATIE TUSSEN PSYCHOPATHOLOGIE EN HERSENPATHOLOGIE

Als ik het heb over een aangrijpingspunt van farmacotherapie op subcorticaal niveau en van cognitieve therapie op corticaal niveau geeft dat de indruk dat er toch een scheiding is tussen stoornissen waar een psychotherapeut zich mee bezig moet houden en stoornissen waar een farmacotherapeut zich mee bezig moet houden. Die indruk wil ik wegnemen. Om dat te kunnen doen moet ik het eerst hebben over processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van angststoornissen (en depressies). Het is bekend dat zowel aanleg als dat wat iemand heeft meegemaakt (life events) een rol spelen bij het ontstaan van al deze stoornissen. Wat die aanleg precies is, weten we op het moment niet. Wel is duidelijk dat erfelijkheid daarbij een belangrijke rol speelt. Dus net als bij intelligentie wordt er via het erfelijk materiaal het een en ander van de ouders in het kind vastgelegd dat die aanleg (mede) bepaalt. Maar ook een kind met een forse erfelijke belasting in deze zin hoeft geen stoornis te ontwikkelen als in zijn leven geen of weinig gebeurtenissen plaatsvinden die een depressie of angststoornis uitlokken. Zulke

gebeurtenissen zijn bijvoorbeeld (vroeg) verlies van een ouder, scheiding, werkproblemen, financiële problemen en veel meer.

Uit onderzoek van de groep van Kendler onder anderen is duidelijk dat deze factoren niet te scheiden zijn. Patiënten met aanleg voor depressies blijken veel vaker in situaties als hierboven beschreven terecht te komen dan iemand zonder aanleg voor depressies en het is zelfs duidelijk dat dat direct met die kwetsbaarheid samenhangt. Je kan dus zeggen dat zo iemand aanleg heeft voor het ervaren van gebeurtenissen waardoor hij een depressie krijgt. Verder is gebleken dat gedrag en belevenissen tot verandering van genexpressie leiden. Dat betekent niet dat het genetisch materiaal (DNA) verandert, maar wel dat het anders gaat werken. Leren is voor een deel op dit mechanisme gebaseerd. Wat men leert, wordt vastgelegd door verandering in genexpressie in de hersenen. Daardoor ontstaan andere verbindingen tussen neuronen. In het begin heb ik u verteld dat voor de hoofdfunctie van de hersenen – besturen – vooral veel onderlinge communicatie nodig is. Die communicatie wordt aangepast door verandering van de (verbindingen tussen) neuronen en andere hersencellen.

Dus aanleg en wat iemand meemaakt zijn geen onafhankelijke zaken die opgeteld tot een stoornis kunnen leiden. Ze beïnvloeden elkaar direct. En als het om de behandeling van die stoornis gaat, is het de vraag of een psychotherapeut die iemand met een obsessieve-compulsieve stoornis met succes heeft behandeld, zoveel anders in diens hersenen teweeg heeft gebracht dan een effectieve behandeling met een SSRI.

OVER DE INDIVIDUELE BELEVING VAN ANGSTSTOORNISSEN EN DEPRESSIES

Veel mensen hebben bezwaar tegen het slikken van medicijnen, zeker als dat langdurig moet en nog meer als het psychofarmaca zijn. Vaak komen dan formuleringen als ‘ik wil er op eigen kracht uitkomen’ of ‘ik moet het toch weer zelf doen’ naar voren. Dat heeft onder andere te maken met het gevoel of men controle heeft over wat er gebeurt. Aangezien psychofarmaca aangrijpen op een niveau dat buiten het bewustzijn van de patiënt ligt en niet toegankelijk is voor beïnvloeding door de wil, heeft de patiënt er geen controle over. Veel van ons normale, dagelijkse gedrag gaat buiten onze wil om. Zo is bijvoorbeeld vastgesteld dat bij bepaalde bewuste handelingen de motore cortex actief is geworden vóórdat de persoon zich bewust met de handeling heeft bezig gehouden. Soms zijn we dus al iets aan het uitvoeren, worden ons er tegelijkertijd of daarna van bewust en zeggen dan dat we dat bewust en met opzet hebben gedaan. Veel van wat met gedragstherapie of psychotherapie verandert is niet zo erg ‘zelf gedaan’.

In alle gevallen is echter nodig, dat een patiënt bewust leert leven met zijn stoornis, ook na succesvolle therapie. Daarvoor is een psychologische aanpak nodig, ook al is de succesvolle behandeling met farmaca uitgevoerd. Ik gebruik met opzet de term ‘psychologische aanpak’, omdat het niet op voorhand is uitgemaakt of uitgebreide psychotherapie nodig is of psychologische begeleiding en steun. Daarom bekijft

psychotherapie beter dan farmacotherapie, als de laatste niet gepaard is gegaan met een adequate psychologische aanpak.

Ook wordt het feit dat ieder persoon anders en uniek is wel eens als onverenigbaar beschouwd met behandeling van alle patiënten met een zelfde stoornis met hetzelfde psychofarmakon. Een angststoornis of depressie is echter slechts in beperkte mate uniek en persoonlijk. Dat unieke en persoonlijke schuilt in de persoonlijke aspecten van de belevenissen en herinneringen. Je zou kunnen zeggen dat het gaat om invulling van algemene emoties en gevoelens met unieke en persoonlijke belevenissen en herinneringen.

Elke behandelaar dient zich bewust te zijn van dat persoonlijke en unieke en dient een productieve relatie met zijn patiënt op te bouwen. Dat staat los van de behandelvorm. Juist bij behandeling met psychofarmaca is het nog belangrijker zich dat te realiseren, omdat het daarbij minder vanzelfsprekend is. Bij psychotherapie blijkt makkelijker dat deze zonder een goede relatie niet goed mogelijk is. Maar hetzelfde geldt voor farmacotherapie. Ik citeer zonder vertaling:

‘When medications take the place of relationships, not only do patients suffer the side effects of aggressive medication, but they lose the healing power of the relationship. Training in psychotherapy teaches the doctor something that becomes relevant to all encounters with patients, which is the importance of the relationship between doctor and patient and the importance of understanding that relationship in some depth. That relationship can be integral to a patient’s ability to respond to treatment, to feel comforted, to trust a doctor and so to take the medication he prescribes, to feel that [] there is a safe place to go for care.’ (Luhman, geciteerd in Gabbard en Kay 2001).

Het is mij dan ook een doorn in het oog dat psychologische en farmacologische behandelingen vaak tegelijkertijd maar door verschillende behandelaars en zonder integratie worden gegeven. Het zou mij wat waard zijn een programma te implementeren bij een GGZ-instelling waarbij de psychologisch behandelaar de voorlichting, bewaking en ondersteuning van de farmacotherapie zou integreren in de psychologische behandeling. Dat kan maar hoeft niet door psychiaters te gebeuren. Klinisch psychologen bijvoorbeeld zouden dat na een psychofarmacologische training uitstekend kunnen⁶. De patiëntenzorg zou sterk in kwaliteit vooruit gaan, dat garandeer ik u.

OVER DE OORZAAK VAN ANGSTSTOORNISSEN EN DEPRESSIES

Misschien is het u opgevallen dat ik het woord ‘oorzaak’ steeds vermeden heb als ik het over het ontstaan van stoornissen heb. Dat heeft een reden. Het wordt mij steeds duidelijker dat denken in termen van oorzaak en gevolg getuigt van ons onbegrip hoe de natuur werkt. In de natuur – laat ik mij beperken tot mijn kennisterrein –, in de hersenen vinden allerlei processen plaats. En er vinden allerlei veranderingen in die processen plaats. Ik heb bijvoorbeeld beschreven wat er gebeurt als u hebt bedacht dat u uw auto niet hebt

afgesloten en op wilt springen. Je zou zeggen dat die gedachte er eerst is en die brengt ergens anders in de hersenen activiteit op gang die de oorzaak van de angst is en in weer andere hersendelen activiteit die u op doet springen. Zo gaat dat echter niet in de hersenen. Er komt ergens activiteit op gang in een hersendeel. Die activiteit kan later de gedachte worden dat u uw auto niet hebt afgesloten. Die activiteit verandert iets aan serotonerge neuronen, maar er gebeurt niet veel. De serotonerge neuronen veranderen ergens anders weer iets dat weer de activiteit versterkt die later de gedachte kan worden dat u uw auto niet hebt afgesloten. Dat verandert weer meer aan de serotonerge neuronen en... . Bijna alle communicatie in de hersenen zijn rondzingende circuits. Het kan best dat na vele rondjes de activiteit in dit circuit weer uitdooft. Dan gebeurt er niets, er komt geen gedachte op. Het kan echter ook dat de activiteit na elk rondje versterkt blijft worden totdat echt de gedachte er is dat u uw auto niet hebt afgesloten en ook totdat u angstig wordt. Werd u nu echter angstig, omdat u een gedachte had, of kreeg u die gedachte, omdat u al angstig was? Dat valt niet vast te stellen en het zal ook nooit vast te stellen zijn.

OVERZICHT

SSRI's zijn werkzaam bij angststoornissen en depressies omdat ze de werking van serotonerge neuronen veranderen. Deze neuronen spelen een belangrijke rol bij het sturen van belangrijke of ingrijpende gedragsveranderingen. Bij angststoornissen gaat er iets mis in het sturen van belangrijke of ingrijpende gedragsveranderingen in geval er een bedreiging aanwezig is. Dit kan met behulp van een SSRI vaak worden bijgestuurd. Ook psychotherapieën zijn bij dit soort stoornissen werkzaam. Wat er in de hersenen gebeurt bij een geslaagde psychotherapie verschilt niet principieel van wat er gebeurt bij een geslaagde farmacotherapie. Negatieve ideeën en gevoelens van patiënten en behandelaars over farmacotherapie hebben vooral te maken met het feit dat deze buiten de wil van de patiënt om lijkt te gaan en geen recht doet aan het individuele en persoonlijke karakter van de aandoening. Dat heeft echter niet zoveel te maken met het verschil tussen farmacotherapie en psychotherapie als wel met de psychologische begeleiding van therapie in het algemeen. Farmacotherapie grijpt aan in subcorticale gebieden waar automatisch en niet-bewust gedrag wordt gestuurd en dat kan bij een patiënt meestal alleen goed gaan als ook aandacht aan de individuele en persoonlijke aspecten van de aandoening wordt besteed die meer met de corticale functies te maken hebben.

Het bovenstaande vormt de basis voor mijn wetenschappelijk denken. Ik ben met zeven-mijlslaarzen door gigantische kennisgebieden gelopen. Daarbij heb ik moeite gedaan het ook voor niet-vakbroeders begrijpelijk te maken. Het is een mengsel van bewezen feiten, theorieën, hypothesen en gedachten die het stadium van hypothese nog niet bereikt hebben. Dat leidt onvermijdelijk tot simplificaties en tot uitspraken die ik in

deze vorm niet voor mijn rekening zou nemen in een puur wetenschappelijk betoog. Ik neem de strekking overigens wel volledig voor mijn rekening. Voor succesvol onderzoek en succesvolle toepassing is het nodig alles te expliciteren en documenteren, wat ik ook van plan ben om uitgebreider te doen als mij de tijd gegeven wordt.

Een belangrijke simplificatie ligt in het feit dat ik het alleen over serotonine en SSRI's heb gehad. Feitelijk moet dat als voorbeeld worden opgevat. De andere monoaminen noradrenaline en dopamine – en farmaca die daarop aangrijpen – spelen een even belangrijke rol bij het sturen van belangrijke of ingrijpende gedragsveranderingen. Bovendien spelen vele andere neurotransmitters, hormonen en hersensystemen een rol bij angststoornissen en depressies. Op basis daarvan worden op het ogenblik door farmaceutische industrieën nieuwe psychofarmaca ontwikkeld tegen angststoornissen en depressies. Ik denk echter niet dat dat tot middelen zal leiden waarmee even veel patiënten met angststoornissen en depressies te behandelen zullen zijn als met de huidige antidepressiva. De reden is dat de monoaminen, als geen andere neurotransmitters, een centrale plaats innemen bij het sturen van gedrag. Ook hangt daarmee samen dat antidepressiva ongewoon effectieve geneesmiddelen zijn. Dat wordt door behandelaars van psychische aandoeningen wel eens over het hoofd gezien. Ik denk dat er weinig effectiever geneesmiddelen beschikbaar zijn in de hele geneeskunde.

ONDERZOEK

Het bovenstaande vormt ook de basis voor het klinisch onderzoek dat ik met grotere vaart wil voortzetten dan tot nu toe mogelijk was. In het begin zei ik dat ik eigenlijk tracht erachter te komen hoe psychiatrische of psychologische verschijnselen samenhangen met de farmacologische effecten van onder andere SSRI's. Nu kan ik dat wat meer expliciteren.

In het verleden is veel onderzoek gedaan naar de samenhang tussen symptomen van stoornissen enerzijds en effectiviteit en werkingsmechanisme van (verschillende) antidepressiva anderzijds. Dat heeft weinig opgeleverd. Naar mijn mening is het onmogelijk om verschijnselen op zo verschillende niveaus van complexiteit direct met elkaar in verband te brengen, in ieder geval met ons huidige begrip van hersenen en gedrag. Het lijkt mij vruchtbaarder verbanden te zoeken tussen verschijnselen die één of hoogstens enkele niveaus in complexiteit verschillen. Dat kunnen bijvoorbeeld verbanden zijn tussen enerzijds serotonine en SSRI's en anderzijds gedragsveranderingen die op een tijdschaal van seconden of hoogstens minuten plaatsvinden. Bij noradrenaline en de daarop werkende antidepressiva denk ik aan gedragsveranderingen die op een tijdschaal van uren of zelfs dagen plaatsvinden.

Op het meest complexe niveau – psychische stoornissen en psychiatrische syndromen – moet allereerst de logica van de DSM worden losgelaten, zoals we al eerder hebben gedaan in klinisch onderzoek. Overigens hoeft daarbij niet de systematiek van

de DSM te worden genegeerd. Een aanwijzing waar we het moeten zoeken komt onder andere uit het Nederlandse NEMESIS onderzoek. Daar blijken bij angststoornissen en depressies drie onderliggende factoren van belang. Twee daarvan zijn 'anxious misery' en 'fear'. Die sluiten beter bij mijn uitgangspunten aan: 'fear' noodzaakt tot gedragsveranderingen op een korte tijdschaal en 'anxiety' tot gedragsveranderingen op een langere tijdschaal.

Een andere aanpak heb ik al beschreven: kijken naar de aandoening waarmee alles begonnen is bij een patiënt en niet naar de aandoening waarmee hij zich presenteert op het moment van onderzoek. De aanpak die dr. Bruijn in een gezamenlijk onderzoek in Rotterdam in de praktijk heeft gebracht, is op een verwante gedachte gebaseerd. Daar bleken patiënten met een depressie én angstige trekken een positieve respons te vertonen op een eenmalige dosis diazepam, terwijl depressieve patiënten zonder angstige trekken in slaap vielen. Het gaat daarbij om angstige trekken en niet om symptomen van angst, dus om een duurzaam fenomeen dat als eigenschap van de patiënt beschouwd kan worden. Gegevens uit vervolgonderzoek door dr. Birkenhäger en dr. Van den Broek moeten nog geanalyseerd worden.

Verder ga ik er van uit dat de erfelijke component (aanleg) van angststoornissen en depressies meer met de subcorticale niveaus te maken heeft, dan met de corticale niveaus. Dat betekent dat er verbanden te vinden moeten zijn tussen effect van verschillende middelen en erfelijke factoren. Dat voorspelt dat familieleden met angststoornissen een grote kans maken op hetzelfde middel te reageren. Dit idee is niet nieuw, maar er is nog zo goed als geen onderzoek naar gedaan. Een andere aanpak wordt al veel toegepast: (afwijkingen in) genen in verband brengen met angststoornissen. Intussen is duidelijk dat dat alleen zal lukken als de zoektocht naar endofenotypen meer resultaat heeft opgeleverd. Overigens is die zoektocht naar endofenotypen ondernomen omdat het onmogelijk lijkt om verschijnselen op zo verschillende niveaus van complexiteit als angststoornissen en genen direct met elkaar in verband te brengen. Je zou kunnen zeggen dat ik naar farmacofenotypen op zoek ben.

Een andere mogelijkheid is persoonlijkheidskenmerken en reactie op verschillende middelen met elkaar in verband te brengen. Dat hebben we ook al eerder gedaan, maar nog niet met positief resultaat. Een groot deel van de metingen wacht echter nog op analyse. Het zou zeer productief zijn om onderzoek naar cognitieve bias of cognitieve setup hieraan toe te voegen, omdat dat mogelijk directere relaties heeft met het functioneren van verschillende monoaminerge systemen.

Dit is een bloemlezing van onderzoeksparameters die we al toegepast hebben en sommige met succes. Het zal afhangen van de plaatsen en patiëntenpopulaties waar onderzoek in de toekomst kan worden uitgevoerd en van de praktische mogelijkheden op die plaatsen welke onderzoeksopzet zal worden toegepast. Centraal daarbij zal staan het selecteren van parameters, die de grootste kans geven op het vinden van relaties

tussen verschillende niveaus van complexiteit bij patiënten met angststoornissen en depressies.

Goede hypothesen zijn slechts de voorwaarde voor goed onderzoek. De methodologie en praktische uitvoering zijn bepalend voor het feitelijk welslagen. Daar wordt veel aandacht aan besteed. In het verleden hebben we een aantal methodologische vernieuwingen geïntroduceerd, waaronder

- dubbelblind onderzoek met dosering op basis van plasmaspiegels
- gerandomiseerd onderzoek niet-dubbelblind om een representatiever groep patiënten in het onderzoek te kunnen betrekken
- behandeling zonder comedicaatie, ook bij ernstige aandoeningen
- technieken om uitval van patiënten te beperken.
- Verder is het slagen van klinisch onderzoek alleen mogelijk met volledige medewerking en inzet van alle bij de patiënt betrokkenen.

TOEGEPAST

Tegenwoordig wil men toegepaste boter bij de onderzoek-vis. Dat komt goed uit. Het klinisch onderzoek dat mij voor ogen staat, moet grensverleggend zijn. Daar zijn risico's aan verbonden, want de uitkomsten zijn ongewis, allicht. Als echter zo een onderzoek is uitgevoerd, zal de kwaliteit van de patiëntenzorg ter plekke verbeterd zijn en de praktische en theoretische kennis van de medewerkers zijn toegenomen. Telkens weer daag ik betrokkenen uit dat wetenschappelijk te meten, maar daar is nog niet zo veel van terecht gekomen.

Verder zal de integratie van farmacotherapie en psychotherapie bijdragen aan effectiever behandeling. Op de langere duur zal dit soort onderzoek bijdragen aan betere typering van de wijze waarop patiënten en aandoeningen op psychofarmaca en psychotherapie reageren. Dat is interessant voor de farmaceutische industrie en de geestelijke gezondheidszorg. Voor de farmaceutische industrie, omdat het de basis kan vormen voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. De farmaceutische industrie en registratie-autoriteiten moeten dan wel de huidige fase achter zich gelaten hebben waarin alleen zeer ruime indicaties met markten van miljarden euros interessant zijn voor het ontwikkelen van een nieuw psychofarmacon. Het is interessant voor de geestelijke gezondheidszorg, omdat beter de meest effectieve (combinatie van) behandeling(en) te kiezen zal zijn. De geestelijke gezondheidszorg moet dan wel de huidige fase achter zich gelaten hebben waarin zorgprogramma's en protocollen noodzakelijk worden geacht, maar geen aandacht aan implementatie en bewaking wordt besteed.

LICHAAM EN GEEST

Mijn betoog is doortrokken van een bepaalde visie op de verhouding tussen lichaam en geest. Het wordt tijd dit te expliciteren. Zoals Kandel zegt: 'Alle functies van de geest

weerspiegelen functies van de hersenen' (Kandel, 1998). Er is geen wetenschapper meer die het dogma van Descartes aanhangt, dat lichaam en geest gescheiden zijn. Toch is het denken in de wereld van medische en psychologische wetenschappen er nog steeds van doortrokken. Ik zal dat hier niet uitgebreid illustreren of bediscussiëren.

Een belangrijk aspect echter bij het volharden in dualistische denkbeelden is de angst voor reductionisme. Psychologen, psychiaters, wetenschappers van de geest deinzen terug voor de gedachte dat alles gebaseerd is op activiteit van hersencellen. Toch is dat zo. Dat wordt aangewakkerd door sommige neurowetenschappers, die denken dat als we het exacte vuurpatroon weten van alle neuronen van moment tot moment, we ook alles kennen wat er in die persoon omgaat, inclusief de geest. Dat is niet zo.

Ik heb in het voorgaande angst beschreven in termen van activiteit van onder andere serotonerge neuronen. Dit kan worden opgevat als een aspect van de biologische theorie van Gray betreffende angst. Daarnaast heb ik angst beschreven als het gevolg van een waargenomen bedreiging waar (voorlopig) niets aan te doen valt. Dat kan worden opgevat als een variant van de cognitieve theorie van onder anderen Barlow. Deze theorieën staan naast elkaar in psychologische tekstboeken. Dat is niet te rijmen met het uitgangspunt dat lichaam en geest één zijn. Dan moet er één theorie komen betreffende angst. De inhoud van zo een theorie kan ik niet produceren, maar hoe die er uit moet zien wel.

Ik heb het steeds over verschillende niveaus gehad als ik het bijvoorbeeld over neuronen of cognitie had, of over farmacotherapie of psychotherapie. Ik had het bijvoorbeeld over hersenniveau of psychologisch niveau. Ik ga dus uit van één systeem met verschillende niveaus. De vraag is nu of deze niveaus tot elkaar te herleiden zijn. Mijn antwoord is een stellig nee. Een belangrijke eigenschap van een complex dynamisch systeem als de hersenen is dat het hoogste functieniveau niet volledig in termen van het laagste functieniveau te beschrijven is. Niet omdat het praktisch onmogelijk is – dat is het misschien inderdaad – maar omdat het theoretisch onmogelijk is. Dat is ook de reden dat ik eerder zei 'Het is onzin om te trachten een subjectieve gewaarwording als angst in biologische termen te beschrijven.'

De functies van de hersenen zijn dus op verschillende niveaus te beschrijven: moleculair, farmacologisch, anatomisch, psychologisch en zelfs spiritueel. Er zijn op elk niveau theorieën over die functies, of ze kunnen er zijn. De volgende generatie theorieën zal echter deze niveaus overstijgen. Dat zullen theorieën zijn die deze verschillende niveaus met elkaar in verband brengen. Hoe ver dat kan gaan, weet ik niet, maar niet zo ver dat in één theorie alle functies van de hersenen gevat kunnen worden. Naar mijn stellige overtuiging zal het verdere succes van het soort onderzoek dat mij voor ogen staat en van die volgende generatie theorieën afhangen van een correcte definitie van de verschillende niveaus van complexiteit en van hun onderlinge samenhang en afhankelijkheid. Dat valt ook als principe te formuleren. Als in één onderzoek,

hypothese of theorie verschillende niveaus van complexiteit van de hersenen worden samengebracht, is dat onderzoek, die hypothese of theorie alleen valide als tegelijkertijd die verschillende niveaus en hun onderlinge relatie worden gedefinieerd.

NOGMAALS LICHAAM EN GEEST

Ik deed mijn best mijn betoog voor niet-vakbroeders begrijpelijk te maken. Ik vrees dat ik echter bij het laatste gedeelte enige niet-vakbroeders ben kwijt geraakt. Ik zal het betoog over lichaam en geest als parabel samenvatten.

Ik herinner mij een schaatskampioen die ineens een soort sleepvoet had. Zijn prestaties vlogen achteruit. Zijn lot was op televisie te volgen. Twee jaar lang werd gezocht naar afwijkingen in zijn voet, naar bekleemde zenuwen, naar verkeerde schoenen. Niets werd gevonden. Toen was ineens de conclusie: het zit tussen zijn oren, en daarmee was de kous af. Bedoeld werd natuurlijk dat het psychisch was. Mijn vraag is: hoe bestuurt de psyche dan de voet? Een antwoord als: er is meer dan we weten, bevredigt mij niet. De mensen die zeggen dat het tussen de oren zit, bedoelen niets anders dan te zeggen dat ze het niet weten. En daarbij is de psyche, de geest, een goede uitwijkmogelijkheid, want die staat los van het lichaam. Tenminste, dat was het uitgangspunt van Descartes, maar dat is door wetenschappers als ondeugdelijk afgedaan. Als het psychisch is, die sleepvoet, is dat slechts een probleem op een ander niveau van het organisme dan wanneer er een spier in de voet niet in orde is. Psychisch is niet hetzelfde als een spier die niet in orde is, maar er zijn net zo goed verbanden tussen psyche en spier als tussen een bekleemde zenuw en een spier.

DANK

Dames en heren, aan het eind van mijn rede een woord van dank.

Allereerst dank ik het bestuur van de Stichting Instituut voor Patiëntgebonden Psychiatrisch Onderzoek voor het in mij gestelde vertrouwen door mij op de door haar ingestelde leerstoel te benoemen. Helaas kan Ernst van den Beugel, die samen met Willem Nolen het initiatief tot dit instituut nam, dit niet meer meemaken.

Ik dank Cees van der Staak en Cees Hoogduin voor hun inspanningen mij bij deze Universiteit te betrekken. Cees Hoogduin ken ik al lang en we hebben in veel verschillende vormen en situaties productief samengewerkt. We komen uit geheel verschillende wetenschappelijke tradities en hebben verschillende visies op de wetenschap die passen bij onze verschillende persoonlijkheden. Wat mij daarbij goed doet is het wederzijds respect dat niet verhindert om elkaar stevig te bevragen. Ik dank Eni Becker voor haar 'open mind'. Een productieve wetenschappelijke samenwerking met haar staat nog in de kinderschoenen, maar onze onderzoeklijnen passen wonderwel bij elkaar.

Verder dank ik vele medewerkers in GGZ-instellingen in het hele land die mij stimuleerden mijn kennis van de psychofarmacologie met hen te delen, die hun kennis

van de psychiatrie met mij deelden en die bereid waren het avontuur van onderzoek in hun kliniek met mij aan te gaan. Zonder hen was mijn leven als psychofarmacoloog verdroogd.

Mijn vader en moeder hadden deze dag graag meegemaakt en ik met hen. Mijn vader was trots geweest. Mijn moeder was trots, toen zij nog kennis kon nemen van mijn benoeming.

Tenslotte Berthe. Ik ben je dankbaar dat je altijd aan mijn zijde bent blijven staan, ook als ik je niet zag omdat mijn oog naar binnen was gericht. Een trouwer vriendin had ik mij niet kunnen wensen.

Ik heb gezegd.

NOTEN

- 1 Ik gebruik overal ‘patiënt’ en niet ‘cliënt’, omdat ik het steeds over stoornissen en biologische therapieën heb. Die therapieën worden verstrekt door medici en daarom betreft het patiënten
- 2 SSRI’s worden in Nederland een enkele keer ook SSHR’s genoemd.
- 3 Het betreft bepaalde delen van de frontale cortex. Andere delen van de frontale cortex zijn betrokken bij andere activiteiten. Voor de eenvoud wordt dit hier niet uitgewerkt.
- 4 Angst wordt meestal een emotie genoemd. In navolging van Damasio noem ik het een gevoel als het bewust wordt beleefd. Gevoelens zijn bewust geworden emoties.
- 5 Ik gebruik hier de term psychotherapie in de algemene zin van psychologische behandelingen, zonder principieel onderscheid te maken tussen allerlei vormen zoals psychodynamische psychotherapie, gedragstherapie et cetera.
- 6 Voor de goede orde: dit is iets anders dan voorstellen dat klinisch psychologen psychofarmaca gaan voorschrijven.
- 7 Ik vertaal deze termen niet, omdat de Engelse woorden ‘anxiety’ en ‘fear’ beide met angst vertaald worden.

LITERATUUR

Dit is een selectie van publicaties waarop mijn gedachtegoed is gebaseerd en van relevante overzichtsartikelen.

- Damasio AR. *De vergissing van Descartes*. Wereldbibliotheek, Amsterdam, 1995. ISBN 90 284 1701
- Damasio AR. *The feeling of what happens*. Harcourt Inc., NY, 1999. ISBN 0 15 601075 5
- Damasio AR. *Looking for Spinoza*. Harcourt Inc., NY, 2003. ISBN 0 15 100557 5
- Edelman GM. *The remembered present*. Basic Books Inc., 1989. ISBN 0 465 06910
- Gabbard GO, Kay J. The Fate of Integrated Treatment: Whatever Happened to the Biopsychosocial Psychiatrist? *American Journal of Psychiatry* 2001; 158:1956-1963.
- Eigen M. *Stufen zum Leben*. Piper, München, 1987. ISBN 3 492 03169 2
- Gray J. *The psychology of fear and stress*. Cambridge University Press, Cambridge, 1987. ISBN 0521 27098 7
- Hofstadter DR. *Gödel, Escher, Bach*. Vintage Books, NY, 1980. ISBN 0 394 74502 7
- Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:457-469.
- Leentjes AFG. Van dualisme naar integratie: een pleidooi voor een neuropsychiatrische benadering van psychopathologie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2004;46:429-436.
- Van Balkom A. Naar een evidence-based diagnostiek in de psychiatrie. *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid* 2004;59:610-617.